



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 A61K 9/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/05809  (43) 国際公開日 1995年3月2日 (02.03.95)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01367 (22) 国際出願日 1994年8月18日 (18. 08. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/227878 1993年8月20日 (20. 08. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中道孝一 (NAKAMICHI, Kouichi) [JP/JP] 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町北山台一丁目13-16 Shiga, (JP) 泉 正悟 (IZUMI, Shougo) [JP/JP] 〒621 京都府亀岡市西つじヶ丘美山台一丁目3-94 Kyoto, (JP) 案浦浩幸 (YASUURA, Hiroyuki) [JP/JP] 〒525 滋賀県草津市平井五丁目10-20-312 Shiga, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>		
<p>(54) Title : GASTRIC REMAINING PREPARATION, SWOLLEN MOLDING, AND PRODUCTION PROCESS</p> <p>(54) 発明の名称 胃内滞留製剤、膨化成形体及び製法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A gastric remaining preparation having a configuration entirely different from that of the conventional ones. It comprises a swollen molding having an apparent density of less than 1, containing an acid-proof high-molecular compound as the chief ingredient and further at least a swelling aid and a drug, and having a reticular cross section. The molding can be produced by using a multi-screw extruder.</p>		

(57) 要約

本発明は、従来の胃内滞留製剤とは全く異なる形態の胃内滞留製剤を提供することを目的とする。

本発明の一つは、見掛け密度が1未満であって、耐酸性高分子化合物を主体として含有し、その他少なくとも膨化補助剤及び薬物を含有する断面が網状の膨化成形体からなる胃内滞留製剤である。

本発明に係る膨化成形体は、多軸型エクストルuderを用いて製造することができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

## 胃内滞留製剤、膨化成形体及び製法

## 技 術 分 野

本発明は、胃内滞留製剤に関するものである。詳しくは本発明は、多軸型エクストルーダーを用いて製造し得る膨化成形体、及びこれを含有する胃内滞留製剤に関するものである。

胃内滞留製剤は、胃内で胃液又は胃内容物の上部に浮遊し薬物を徐々に放出することができる効果を有する製剤である。

ここで「膨化成形体」とは、熱や圧力、化学変化等によって膨張し、内部に空隙を有するに到らしめた物体をいう。

## 背 景 技 術

胃内滞留製剤は、徐放性製剤の一つであることから、徐放性製剤が一般にもつ服用回数の減少、有効濃度の持続、副作用の軽減等といった利点を有する。これに加え胃内滞留製剤は、胃内排出速度の影響を受け難く、吸収部位で薬物を十分に放出させることができる。従って、胃内滞留製剤は、医療上極めて有用な製剤であり、特に胃内又は小腸上部での直接作用を期待する薬物等に対して有用な製剤であるといえることができる。

胃内滞留製剤としては、これまで親水コロイドを利用したもの（特開昭58-57315号公報）、中空に成型し外層に活性物質をコーティングしたもの（特開昭55-12411号公報）、発泡性微小カプセルを用いたもの（特開昭52-76418号公報）、水溶性高分子と油脂との混合物から全体の比重を1以下にしたもの（特開昭61-43108号公報、PC

T W091/06281)、発砲エチルセルロースから構成されるもの(特開昭62-145014号公報)等が知られている。これらの中には優れた胃内滞留製剤もあるが、構造が複雑で胃内における蠕動運動により破壊され浮遊性を十分に確保することができないものが多い。

一方、多軸型エクストルーダーは、1軸型エクストルーダーとは性能、用途等を全く異にするスクリー式混練押出機の一つである。多軸型エクストルーダーは、1軸型エクストルーダーのような単純な混練押出機ではなく、複数のスクリーが互いに絡み合い干渉しあって物理的に高いエネルギーを発生させることができるネジ型ポンプに似た機構を有するので、1軸型エクストルーダーでは得られない処理を原料に施すことができる。多軸型エクストルーダーは、主に食品分野やプラスチック分野で発達し、食品(穀類、タンパク、畜肉、魚肉等)の加工やプラスチックの射出成形等に広く利用されている。

医薬品分野でエクストルーダーを利用した技術としては、PCT WO 92/18106、PCT W093/01472、特開平5-194197号公報等の開示がある。これらは胃内滞留製剤に関するものではなく、胃内滞留製剤とは構造、効果等を異にする製剤形態に関するものである。

食品分野においては、多軸型エクストルーダーを用いて食品原料(例えば、澱粉質原料)を処理することにより膨化成形体を得る技術が知られている(特開平5-284926号公報、特開平5-192083号公報、特開平5-23125号公報、特開平4-51849号公報、特開平1-252267号公報、特開昭61-9253号公報など)。しかし、いずれの技術も食品分野特有の課題(食感改善、見栄え改良など)を解決するものであ

り、技術分野を異にするものである。

その他、スクリー式押出機を用いて乳酸系ポリマー（例えば、ポリ乳酸）を主体とした高分子網状体といわれる膨化成形体を得る技術が知られている（特開平5-177734号公報）。しかし、この膨化成形体は、油、体液等の吸収材やろ過材等の素材としての利用を目的とするものである。また、これら膨化成形体は、水に馴染みやすいため、胃内滞留製剤に応用することができるようなものではない。

### 発 明 の 開 示

本発明の主な目的は、従来の胃内滞留製剤とは全く異なる形態の胃内滞留製剤を提供することにある。

本発明者らは、医薬品分野における多軸型エクストルーダー（以下、単に「エクストルーダー」という）の利用を種々検討する中で、上記目的を達成しうる胃内滞留製剤を見出し、本発明を完成した。

本発明に係る胃内滞留製剤（以下、「本発明製剤」という）は、本発明に係る膨化成形体（以下、「本発明膨化体」という）を含有するものである。好ましい本発明製剤は、見掛け密度が1未満のものである。

本発明膨化体は、見掛け密度が1未満であって、耐酸性高分子化合物を主体として含有し、その他少なくとも膨化補助剤及び薬物を含有する断面が網状の膨化成形体である。断面が網状であることから本発明膨化体は、内部に多数の微細な空隙を連続又は不連続に保有する。

エクストルーダーを用いて胃内滞留製剤を製造したのは本発明者らが初めてである。

まず、本発明膨化体について詳述する。

本発明膨化体は、耐酸性高分子化合物を主体とするものであることから、中性水及び酸性水に実質的に不溶であり、胃内での耐酸性能を有する。ここで「主体」とは、全構成成分中、最も含有量の多い構成成分であることをいう。

耐酸性高分子化合物としては、通常医薬品の製剤化で使用されるpH依存性及びpH非依存性の皮膜剤を挙げることができる。具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(Aqoat-L, M, H、登録商標)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-50, 55, 55S)、メタアクリル酸コポリマーL, S(Eudragit-L30D55, L100, L100-55, S100、登録商標)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC、登録商標)、酢酸フタル酸セルロース(CAP、登録商標)、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS(Eudragit-RS, RN100L, RN100, RSPML, RSPM、登録商標)などを挙げることができる。

上記耐酸性高分子化合物は、単独でも二種以上であってもよい。二種以上であっても十分に本発明の目的を達成することができる。

耐酸性高分子化合物の構成比率は、選択する耐酸性高分子化合物、膨化補助剤、薬物、目的とする本発明膨化体又は本発明製剤等によって異なるが、25～94% (w/w)が適当であり、40～80% (w/w)が好ましく、50～70% (w/w)が更に好ましい。25% (w/w)より少ないものは、十分に耐酸性能及び強度を有しない場合がある。

膨化補助剤は、膨化成形体の内部に多数の微細均一な空隙を与えるための添加剤である。この膨化補助剤は、後述するエクストルー

ダーで膨化成形体を製造する際に沸石作用に似た効果を原料に与えるものと考えられる。この膨化補助剤がなければエクストルーダーにより本発明膨化体を得ることが困難である。従って、膨化補助剤は、本発明にとって極めて重要な構成要素である。

膨化補助剤としては、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カルシウム、タルクなどを挙げることができる。

上記膨化補助剤は、単独でも二種以上であってもよい。二種以上であっても十分に本発明の目的を達成することができる。

膨化補助剤の構成比率は、選択する耐酸性高分子化合物、膨化補助剤、薬物、目的とする本発明膨化体又は本発明製剤等によって異なるが、5～40% (w/w)が適当であり、10～30% (w/w)が好ましく、15～20% (w/w)が更に好ましい。5% (w/w)より少ないものは、十分に微細均一な空隙を有しない場合がある。40 (w/w)%より多いものは、本発明膨化体の形態を有しうる場合があるが、十分に耐酸性能及び強度を有しない場合がある。

本発明に係る薬物は、特に制限されないが、熱に安定なものが好ましい。具体的には以下の薬物を挙げることができる。

#### 1. 解熱・鎮痛・消炎剤

インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、デキサメタゾン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ヒドロコチゾン、プレドニゾン、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセ

トアミノフェン、塩酸ベンジタミン、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サザピリン、クロフェゾン、エトドラック。

## 2. 抗潰瘍剤

スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテート。

## 3. 冠血管拡張剤

ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼブ、メチル 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミル。

## 4. 末梢血管拡張剤

酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シ克蘭デレート、シンナリジン、ペントキシフィリン。

## 5. 抗生物質

アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン。

## 6. 合成抗菌剤

ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、6-フル



## 7

オロー１－メチル－７－〔４－（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル－１－ピペラジニル〕－４－オキソ－４Ｈ〔１，３〕チアゼト〔３，２－a〕キノリン－３－カルボン酸。

## 7. 鎮けい剤

臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサビウム、臭化チメビジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N－メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタトロピン。

## 8. 鎮咳、抗喘息剤

テオフィリン、アミノフィリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、リン酸ゴデイン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロベリン、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンテン、タンニン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニル。

## 9. 気管支拡張剤

ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸フォルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミン。

## 10. 利尿剤

フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トリウムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミド。

## 11. 筋弛緩剤

カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸ブリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウム。

## 12. 脳代謝改善剤

塩酸メクロフェノキセート。

## 13. マイナートランキライザー

オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシド。

## 14. メジャートランキライザー

スルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドール。

## 15. $\beta$ -ブロッカー

ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸アセブトロール、塩

酸ブフェトロール、塩酸アルブレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスブレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブラノロール。

#### 16. 抗不整脈剤

塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロバフェノン、塩酸メキシレチン。

#### 17. 痛風治療剤

アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、ブコローム。

#### 18. 血液凝固阻止剤

塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム。

#### 19. 抗てんかん剤

フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルビタール、カルバマゼピン。

#### 20. 抗ヒスタミン剤

マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン。

#### 21. 鎮吐剤

塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチン。

#### 22. 降圧剤

塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸ブラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロニジン、ブドララ

ジン、ウラビジル。

### 23. 交感神経興奮剤

メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン。

### 24. 去たん剤

塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステイン。

### 25. 経口糖尿病治療剤

グリベンクラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム。

### 26. 循環器用剤

ユビデカレノン、ATP-2Na。

### 27. 鉄剤

硫酸第一鉄、乾燥硫酸鉄。

### 28. ビタミン剤

ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、葉酸。

### 29. 頻尿治療剤

塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジン、4-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチニル(±)- $\alpha$ -シクロヘキシル- $\alpha$ -フェニルグリコレートハイドロクロライドモノハイドレイト。

### 30. アンジオテンシン変換酵素阻害剤

マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル。

薬物の構成比率は、選択する耐酸性高分子化合物、膨化補助剤、

薬物、目的とする本発明膨化体又は本発明製剤等によって異なるが、0.01～45% (w/w)が適当であり、1～20% (w/w)が好ましく、5～15% (w/w)が更に好ましい。0.01% (w/w)より少ないものも薬物によっては本発明膨化体の形態を有しうる場合があるが、45% (w/w)より多いものは、十分に耐酸性能及び強度を有しない場合がある。

その他、必要に応じて薬物放出調節剤、可塑剤、流動化剤等を適宜配合することができる。

薬物放出調節剤としては、酸若しくは水で溶解又は膨潤する物質等を挙げることができ、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、小麦粉、コーンスターチ、マンニト、乳糖、微結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを挙げることができる。

上記薬物放出調節剤は、単独でも二種以上であってもよい。二種以上であっても十分に本発明の目的を達成することができる。

薬物放出調節剤は、構成比率の45% (w/w) 程度までを配合することができる。45% (w/w) を超えるものは、十分に耐酸性能及び強度を有しない場合がある。ここで薬物放出調節剤とは、製剤からの薬物放出速度をコントロールする物質をいう。

可塑剤、流動化剤は、通常医薬品の製剤化で使用されるものであれば特に制限はなく、具体的には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、高級脂肪酸（ラウリン酸、トリデカ酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マーガリン

酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、モンタン酸など）、高級脂肪酸エステル誘導体（先に掲げた高級脂肪酸のグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール等のエステル。動物、植物から得られる飽和脂肪酸のグリセライド、およびその混合物、及びこれら動植物由来のグリセライドの硬化油脂。オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸等の不飽和脂肪酸のグリセライド及びその混合物など）、高級アルコール（ペンタデカノール、ヘキサデカノール、セチルアルコール、ヘプタデカノール、ステアリルアルコール、ノナデカノール、エイコサノール、羊毛アルコール、コレステロールなど）、高級アルコールエステル誘導体（コレステリールバルミテート、植物ステロールのバルミテートなど）等を挙げることができる。

上記可塑剤、流動化剤は、単独でも二種以上であってもよい。二種以上であっても本発明の目的を十分に達成することができる。

可塑剤、流動化剤は、構成比率の10% (w/w) 程度までを配合することができる。10% (w/w) を超えるものは、膨化不良なものとなる場合がある。

可塑剤、流動化剤によって、バレル内で生ずる摩擦抵抗を軽減し、エクストルーダーによる処理を円滑に行うことができる。

次に、本発明膨化体の製法について詳述する。

本発明膨化体は、耐酸性高分子化合物、膨化補助剤、薬物及び水を必須成分としてエクストルーダーにより一括処理することによって製造することができる。

ここで「一括処理」とは、全構成成分と水とを実質同時に剪断、混合、練合、圧縮、押出し処理等のエクストルーダーが有する処理を行うことをいう。

一般にエクストルーダーは、バレルと呼ばれる筒、出口に相当するダイ、及びスクリーから主に構成されている。バレルは通常複数あり、その中をスクリーが貫通している。スクリーには、台形スクリー、台形カットスクリー、台形リバースカット、ボールスクリー、ニーディングパドル等のタイプがあり、その組合せは任意に行うことができる。エクストルーダーに送られた原料は、スクリーによりバレル内を移動し、バレル内でスクリーにより剪断、混合等の処理がなされ、ダイの細孔から押し出される。通常、各バレル及びダイは独立して温度調節ができるようになっている。

本発明においては、食品分野やプラスチック分野等で一般に使用されている高水分及び高油分原料の搬送機能、混合・圧縮・粉碎・加熱機能といった基本特性を備えたエクストルーダーであればそのまま使用することができる。2本以上のスクリーを有するエクストルーダーであれば、いずれのエクストルーダーも本発明において使用することができる。なお、2本のスクリーを有する2軸型エクストルーダーを用いれば十分に本発明膨化体を得ることができる。

エクストルーダーでの一括処理は、エクストルーダーの全バレル及びダイ内で必ずしも行われなければならないものではない。あるバレル内以降において一括処理されれば、本発明膨化体を得ることができる。

エクストルーダーで一括処理する方法として、①全構成成分（耐

酸性高分子化合物、膨化補助剤、薬物、その他の構成成分）と水とを予め混練し、これをエクストルーダーの主供給孔から供給して一括処理する方法、②全構成成分を予め混合し、これをエクストルーダーの主供給孔から供給し、水を補助供給孔から供給して一括処理する方法、③構成成分中「いくつかの構成成分」を予め混合し、これをエクストルーダーの主供給孔から供給し、「残りの構成成分」及び水を補助供給孔から供給して一括処理する方法、④構成成分中「一つの構成成分」をエクストルーダーの主供給孔から供給し、「残りの構成成分」を補助供給孔から供給して一括処理する方法などを挙げることができる。これらの方法の中で、②③が好ましい。

ここで「主供給孔」とは、バレル内へ原料を供給することができる最も基本的な供給孔をいい、「補助供給孔」とは、水や添加剤等を補助的にバレル内に供給しうる主供給孔以外の供給孔をいう。

上記①において、必要に応じ、任意の構成成分及び／又は水を更に補助供給孔から供給することができる。

上記②において、必要に応じ、任意の構成成分を更に補助供給孔から供給することができる。

上記③において、例えば、耐酸性高分子化合物及び薬物を「いくつかの構成成分」とし、膨化補助剤及びその他の構成成分を「残りの構成成分」とすることができる。耐酸性高分子化合物を「いくつかの構成成分」の中に含めることが好ましい。「残りの構成成分」は、混合物として一つの補助供給孔から供給することもできるし、個々の構成成分を又は任意の構成成分の混合物を複数の補助供給孔から供給することもできる。いずれも本発明膨化体を得ることがで



きる。なお、主供給孔から供給される「いくつかの構成成分」のうちの一つ以上を「残りの構成成分」の中に含めて補助供給孔から供給することもできる。

上記④において、「一つの構成成分」は耐酸性高分子化合物とすることが好ましい。「残りの構成成分」は、混合物として一つの補助供給孔から供給することもできるし、個々の構成成分を又は任意の構成成分の混合物を複数の補助供給孔から供給することもできる。いずれも本発明膨化体を得ることができる。なお、主供給孔から供給される「一つの構成成分」を「残りの構成成分」の中に含めて補助供給孔から供給することもできる。

各構成成分と水、又は各構成成分を予め混合又は練合するには、ニーダーミキサー、V型混合機、二重円錐型混合機、立方体型混合機、リボン型混合機などの機械や手動によって行うことができる。

バレル内への各構成成分及び水の供給は、手動により、又は使用するエクストルーダーに一般に装備されている原料供給機によって行うことができるが、一定速度で原料を供給しうる装置であれば特に制限なく行うことができる。かかる装置として、例えば、スクリーフィーダー、テーブルフィーダー、ベルトコンベア式定量供給機、電磁フィーダーなどを挙げることができる。

各構成成分のエクストルーダーへの仕込み量は、前述の各構成比率の範囲内で適宜設定することができる。

水の使用量は、構成成分、エクストルーダーの機種や種類、処理条件、目的とする本発明膨化体等によって異なるが、全構成成分に対して5～20% (w/w) の範囲で加えることができる。5% (w/w) よ

り少ないと、膨化不良を起こしたり、またバレル内での摩擦抵抗が大きくなることによって過剰負荷がかかり、排出されないおそれがある。20% (w/w) を超えると、膨化不良を起こすおそれがある。

ここでいう水には、単なる水のほか、生理食塩水等の等張化水、中性若しくは酸性若しくは塩基性緩衝液、又はアンモニア水なども含まれる。

エクストルーダーの処理条件について説明する。

エクストルーダーのバレル及びダイの温度は、構成成分、エクストルーダーの機種や種類、目的とする本発明膨化体等によって適宜設定することができる。具体的には、70～150 °C、好ましくは100～120 °Cに設定することができる。150 °Cより高い温度に設定しても本発明膨化体を得ることができるが、あまり高い温度に設定すると薬物等が分解するおそれがある。70°Cより低い温度では、本発明膨化体を得られないおそれがある。

スクリーウの回転数（処理速度）は、エクストルーダーの機種や種類、構成成分、スクリーウの形状等によって適宜設定することができる。使用するエクストルーダーの許容範囲内で設定することができる。バレルの全長が長いエクストルーダーほど回転数を上げることができる。バレルの全長が長いほど処理能力が高いからである。具体的には50rpm 以上が適当であり、50～300rpmが好ましい。

吐出圧力は、10～150kg/cm<sup>2</sup> が適当であり、30～120kg/cm<sup>2</sup> が好ましい。

使用しうるスクリーウの形状及び組合せは、特に制限なく選択することができる。なお、混練作用及び剪断作用の強いニーディング

パドル（練合羽根）という形状のパドルを1つ以上使用することが好ましい。

排出ダイは、目的とする本発明膨化体又は本発明製剤によって適宜変えることができる。具体的には、排出ダイの細孔の口径が0.5～5 mmφのものを挙げることができる。

エクストルーダーによる膨化現象は、バレル内において適当な熱と高い圧力の下にあった原料混合物がダイから押し出されることによって急激に常圧に戻されるために生ずるものと考えられる。またその際、原料混合物に存在する水分も同時に気化するため、その水蒸気もエクストルーダーによる膨化現象の一役を担っているものと考えられる。

以下に本発明製剤について詳述する。

エクストルーダーで一括処理された全構成成分は、本発明膨化体となってダイの細孔から連続して押し出されてくる。これを適当な裁断機、例えば、ローラー型解砕機、カッターミル、ピンミル等で所望の長さに裁断することができる。この裁断されたものは、そのまま顆粒状又は細粒状の本発明製剤とすることができる。また、ダイの細孔から押し出されてきた本発明膨化体を、例えばダイの先端に装備した回転式カッター（例えば、ロータリーカッター、型式：2枚羽根、回転数0～1750rpm）にて所望する長さに裁断することで、特別な整粒操作なしに直接顆粒状又は細粒状の本発明製剤とすることができる。

裁断された顆粒状若しくは細粒状の本発明膨化体のみを又は顆粒状若しくは細粒状の本発明膨化体と薬物、薬物含有配合剤若しくは

賦形剤とをカプセル等に詰めれば、本発明カプセル製剤とすることができ、圧縮成形すれば錠剤形の本発明製剤とすることができる。

更に、ダイの細孔から押し出されてきた本発明膨化体、又は裁断された顆粒状、若しくは細粒状の本発明膨化体にコーティング処理などを施したものを、そのまま又はカプセルに詰めるなどして本発明製剤とすることもできる。これにより、本発明膨化体及び本発明製剤の強度を更に向上させることができ、また薬物の安定性を高めることができる。

### 発 明 の 効 果

本発明製剤は、強度及び浮遊能が高いため、従来の胃内滞留製剤よりも長時間、胃内に滞留することができる。また、本発明製剤は、安定した浮遊能と薬物放出能とを兼ね備えることができる。

本発明膨化体（本発明製剤）は、エクストルーダーにより、簡便大量に、しかも基本的に連続して製造することができる。従って、本発明膨化体（本発明製剤）の製法は、工業的に優れたものである。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、試験例を挙げて、本発明を更に詳しく説明する。

#### 実施例 1

塩酸ニカルジピン 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：Aqoat、AS-MF、信越化学工業社製、以下同じ）110 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 30 g、小麦粉 90 g を混合し、これを直径：32mm  $\phi$ 、有効L/D:20、及びスクリーパターン：16P, 12P, 9.6P, 8P, 30deg, 8t  $\times$  3枚・30deg

(リバーズ)のスクリー(2本とも)、口径1mm $\phi$ ×5穴のダイを装着した2軸型エクストルuder(KEXN-30S-20型;栗本鉄工所製、以下同じ)に1分間あたり30gの速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を100℃に設定し、補助供給孔より精製水を1分間あたり2mlの速度で添加しながらスクリー回転数80rpmの押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 2

塩酸ニカルジピン20g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート200g、乾燥水酸化アルミニウムゲル20g、小麦粉10gを混合し、これを実施例1と同様の条件で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 3

塩酸ニカルジピン20g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート217.5g、乾燥水酸化アルミニウムゲル12.5gを混合し、これを実施例1と同様の条件で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 4

塩酸ニカルジピン20g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(商品名;HPMCP、HP-55Fグレード、信越化学工業社製、以下同じ)155g、乾燥水酸化アルミニウムゲル25g、小麦粉50gを混合し、これを実施例1と同様の条件で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 5

塩酸ニカルジピン 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート 60 g、エチルセルロース（商品名；エトセル、STD-45 タイプ、ダウケミカル社製、以下同じ）60 g、無水リン酸水素カルシウム 30 g、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名；AEA、三共薬品社製、以下同じ）80 g を混合し、各バレル及びダイ部を 140℃ に設定した他は、実施例 1 と同様の条件で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 6

塩酸オキシブチニン 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート 150 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 30 g、コーンスターチ 50 g を混合し、これを実施例 1 と同様の条件で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 7

塩酸オキシブチニン 20 g、エチルセルロース 100 g、合成ケイ酸アルミニウム 50 g、小麦粉 80 g を混合し、これを実施例 1 と同様のスクリー及びダイを装着した 2 軸型エクストルーターに 1 分間あたり 30 g の速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を 120℃ に設定し、補助供給孔より精製水を 1 分間あたり 4 ml の速度で添加しながらスクリー回転数 100 rpm の押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 8

塩酸オキシブチニン 20 g、エチルセルロース 150 g、炭酸カルシウム 50 g、コーンスターチ 30 g を混合し、これを実施例 1 と同様のスクリー及びダイを装着した 2 軸型エクストルーターに

1 分間あたり 30 g の速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を 100 °C に設定し、補助供給孔よりプロピレングリコール 50 % (w/w) 水溶液を 1 分間あたり 2 ml の速度で添加しながらスクリー回転数 100 rpm の押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 9

4-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチニル(±)- $\alpha$ -シクロヘキシル- $\alpha$ -フェニルグリコレートハイドロクロライドモノハイドレート) 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート 180 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 50 g を混合し、これを実施例 1 と同様のスクリー、及び口径 0.5 mm  $\phi$   $\times$  15 穴のダイを装着した 2 軸型エクストルuder に 1 分間あたり 20 g の速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を 90 °C に設定し、補助供給孔よりプロピレングリコール 50 % (w/w) 水溶液を 1 分間あたり 2 ml の速度で添加しながらスクリー回転数 100 rpm の押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例 10

リボフラビン 20 g、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS (商品名; Eudragit、RSPM、発売元; 株式会社樋口商会) 150 g、タルク 30 g、ポリビニルピロリドン (PVP) 50 g を混合し、これを実施例 1 と同様のスクリー、及び口径 0.7 mm  $\phi$   $\times$  8 穴のダイを装着した 2 軸型エクストルuder に 1 分間あたり 20 g の速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処

理温度は、各バレル及びダイ部を100℃に設定し、補助供給孔よりクエン酸トリエチル30% (w/w) を1分間あたり2mlの速度で添加しながらスクリー回転数100rpmの押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例11

ジクロフェナックナトリウム50g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート100g、炭酸水素ナトリウム60g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース90gを混合し、これを実施例1と同様のスクリー、及び口径2mmφ×1穴のダイを装着した2軸型エクストルuderに1分間あたり30gの速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を120℃に設定し、補助供給孔より精製水を1分間あたり2mlの速度で添加しながらスクリー回転数100rpmの押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。

#### 実施例12

塩酸ジフェニドール50g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート70g、炭酸水素ナトリウム20g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース60gを混合し、これを実施例1と同様のスクリー、及びダイを装着した2軸型エクストルuderに1分間あたり30gの速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を120℃に設定し、補助供給孔より精製水を1分間あたり2mlの速度で添加しながらスクリー回転数100rpmの押しだし速度で処理を行い本発明膨化体を得た。



### 比較例 1

塩酸ニカルジピン 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート 230 g を混合し、これを実施例 1 と同様のスクリー、及びダイを装着した 2 軸型エクストルuder に 1 分間あたり 30 g の速度でホッパーより主供給孔へ投入した。処理温度は、各バレル及びダイ部を 120 °C に設定し、補助供給孔より精製水を 1 分間あたり 2 ml の速度で添加しながらスクリー回転数 80 rpm の押しだし速度で処理を行い成形体を得た。

### 比較例 2

塩酸ニカルジピン 20 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート 220 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 10 g (4 % (w/w)) を混合し、これを比較例 1 と同様の条件で処理を行い成形体を得た。

### 試験例 1

実施例 1、2 で得られた本発明膨化体及び比較例 1、2 で得られた成形体の細孔分布を水銀圧入法（使用機種；ポアサイザー 9320 型、島津製）によって測定した。尚、試料は約 8 ~ 12 mm の長さに切断し、前処理（減圧約 50 °C、15 時間乾燥）した後、測定した。

表 1

	気孔率 (%)	細孔体積 (cc/g)	平均細孔径 ( $\mu$ m)	かさ密度 (g/cc)
実施例 1	88.8	6.374	19.5	0.139
実施例 2	61.2	1.805	11.0	0.339
比較例 1	7.4	0.062	0.02	1.194
比較例 2	26.2	0.280	13.2	0.935

(気孔率：細孔及び試料間空隙を含む試料の容積に対する細孔容積の比を百分率で表したもの  
 細孔体積：測定時の水銀注入圧力から最大加圧圧力まで水銀が圧入された細孔容積の積算値を試料重量で割った値  
 平均細孔径（メディアン細孔径）：積算細孔分布において、細孔容積の最小値と最大値の範囲の中央値に対する細孔径の値  
 カサ密度：試料重量と水銀注入圧力における試料容積とから求めた値）

その結果、表 1 に示すように実施例 1、2 で得られた膨化成形体は、内部の空隙量を表す気孔率、細孔体積で大きな値を示したのに対し、膨化補助剤無添加又は添加量が不足している比較例 1、2 の成形体は小さな値を示し、成形体の内部空隙が少ないことが確認された。また、実施例 1、2 はかさ密度も非常に小さかった。

これらのことから本発明膨化体は、その内部に占める空隙量が多く、しかも平均細孔径は 10 ～ 20  $\mu$ m と微細なものであった。

#### 試験例 2

実施例 1、2 で得られた本発明膨化体及び比較例 1、2 で得られた成形体の振とうに対する強度及び各時点における浮力の測定を行った。

200 ml の分液ロートに日局第 1 液 100 ml を入れ、この中に各試料を投入し、KHシェーカー（Model V. S. 振幅 5 cm、振とう回数 300 回/分、イワキ社製）の条件で 6 時間振と

うし、一定時間後にサンプリングして浮力の測定及び形状の観察を行った。

浮力の測定は、微小荷重変換器（UL-10GR：Shinkoh ミネベア製）を利用し、これに試料を固定するアタッチメントを取り付けて試料を装着した後、これを日局第1液中に沈めるのに要する力を電氣的に測定することによって行った。

なお、各試料は2cmの長さに切断したものを用い、更に浮遊性カプセル（フローティングカプセル）として西独において市販されているジアゼパムを主薬とするバルレリーゼ（登録商標、2号サイズ）を対照として同様に試験した。

その結果、図1に示すように実施例1、2で得られた本発明膨化体は試験液投入直後より浮遊し、また、振とうによって幾分浮力は低下するが、実施例1で4時間、実施例2では6時間後も浮遊することが観察された。

一方、比較例1、2の成形体は、試験液投入直後に沈降又は振とう後間もなく沈降する現象が見られた。これらの浮遊性は試験例1の結果を裏付けるものであった。

更に、対照品は、振とう1時間後には完全に崩壊していたのに対し、実施例1の試料は振とう4時間後、実施例2の試料は振とう6時間後も崩壊せず、強度の高い膨化成形体であった。

### 試験例3

日局溶出試験第2法（パドル法）に従い、第1液900ml、パドル回転数100rpmの条件にて本発明膨化体の溶出試験を行った。

試料とする本発明膨化体は、ロールグラニューレーター（GRN-1041型；日本グラニューレーター社製）を用いて解砕し、16号（1000 $\mu$ ）～30号（500 $\mu$ ）範囲の顆粒状としたものを溶出試験用として用いた。

1）実施例1、2、3で得られた本発明膨化体の顆粒状試料から塩酸ニカルジピン20mg相当量を秤取し、溶出試験を行い各時間毎にサンプリングして高速液体クロマトグラフィーにより塩酸ニカルジピンの濃度を測定した。

本発明膨化体は、浮遊しながら図2に示すような緩やかな放出性を示し、また、薬物放出調節剤の添加量を変化させることで任意の放出性を与えることが示された。

2）実施例7、8で得られた本発明膨化体の顆粒状試料から塩酸オキシブチニン10mg相当量を秤取し、溶出試験を行い各時間毎にサンプリングして高速液体クロマトグラフィーにより塩酸オキシブチニンの濃度を測定した。

本発明膨化体は、浮遊しながら図3に示すような緩やかな放出性を示し、また、薬物放出調節剤の添加量を変化させることで任意の放出性を与えることが示された。

3）実施例11で得られた本発明膨化体の顆粒状試料からジクロフェナックナトリウム25mg相当量を秤取し、溶出試験を行い各時間毎にサンプリングして高速液体クロマトグラフィーによりジクロフェナックナトリウムの濃度を測定した。

本発明膨化体は、浮遊しながら図4に示すような緩やかな放出性を示した。

4) 実施例 1 2 で得られた本発明膨化体の顆粒状試料から塩酸ジフェニドール 25 mg 相当量を秤取し、溶出試験を行い各時間毎にサンプリングして高速液体クロマトグラフィーにより塩酸ジフェニドールの濃度を測定した。

本発明膨化体は、浮遊しながら図 5 に示すような緩やかな放出性を示した。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、浮力の測定結果を示す。横軸は振とう時間（時間）を、縦軸は浮力（mg）を、それぞれ表す。－○－は、実施例 1 で得た本発明膨化体の浮力を、－□－は、実施例 2 で得た本発明膨化体の浮力を、－△－は比較例 1 で得た成形体の浮力を、－▽－は比較例 2 で得た成形体の浮力を、－●－は対照品の浮力を、それぞれ表す。

図 2 は、溶出試験の結果を示す。横軸は溶出時間（分）を、縦軸は塩酸ニカルジピンの溶出率（％）を、それぞれ表す。－○－は、実施例 1 で得た本発明膨化体の溶出曲線を、－□－は、実施例 2 で得た本発明膨化体の溶出曲線を、－△－は実施例 3 で得た本発明膨化体の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 3 は、溶出試験の結果を示す。横軸は溶出時間（分）を、縦軸は塩酸オキシブチニンの溶出率（％）を、それぞれ表す。－○－は、実施例 7 で得た本発明膨化体の溶出曲線を、－□－は、実施例 8 で得た本発明膨化体の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 4 は、溶出試験の結果を示す。横軸は溶出時間（分）を、縦軸はジクロフェナクナトリウムの溶出率（％）を、それぞれ表す。－○－は、実施例 1 1 で得た本発明膨化体の溶出曲線を表す。

図 5 は、溶出試験の結果を示す。横軸は溶出時間（分）を、縦軸は塩酸ジフェニドールの溶出率（％）を、それぞれ表す。－○－は、実施例 1 2 で得た本発明膨化体の溶出曲線を表す。

## 請 求 の 範 囲

1. 見掛け密度が1未満であって、耐酸性高分子化合物を主体として含有し、その他少なくとも膨化補助剤及び薬物を含有する断面が網状の膨化成形体。

2. 耐酸性高分子化合物が、pH依存性皮膜剤又はpH非依存性皮膜剤である請求項1記載の膨化成形体。

3. 耐酸性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーからなる群より選択されるものである請求項1記載の膨化成形体。

4. 耐酸性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーからなる群より選択されるものであり、膨化補助剤が乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム及びタルクからなる群より選択されるものである請求項1記載の膨化成形体。

5. 全構成成分と水とを多軸型エクストルーダーにより一括処理することを特徴とする請求項1乃至4記載の膨化成形体の製法。

6. 多軸型エクストルーダーが2軸型エクストルーダーである請求項5記載の膨化成形体の製法。

7. 請求項1乃至4記載の膨化成形体を含有することを特徴とする胃内滞留製剤。



1 / 3

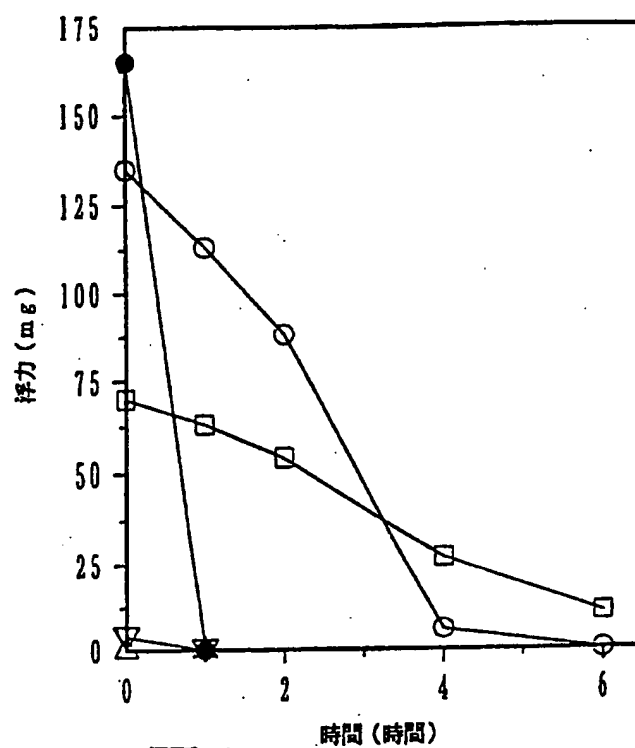


図 1

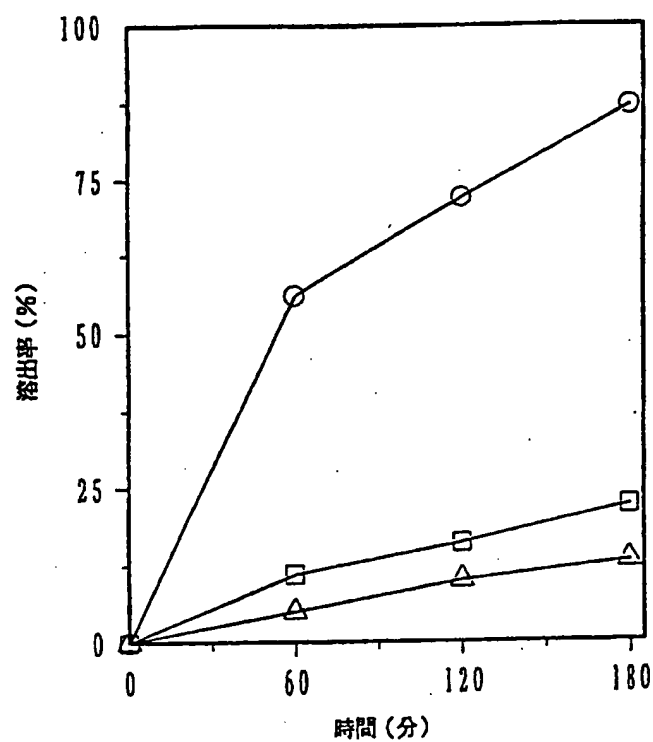


図 2

2 / 3

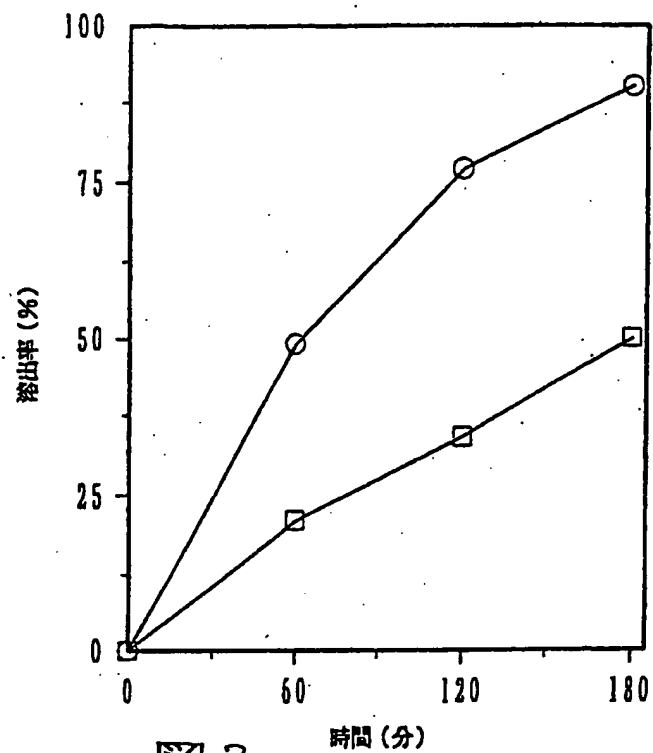


図 3

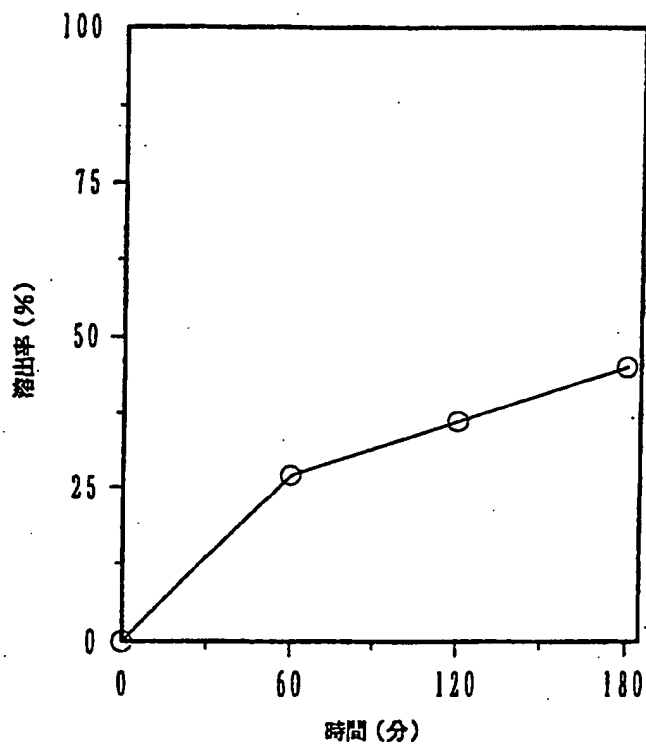


図 4

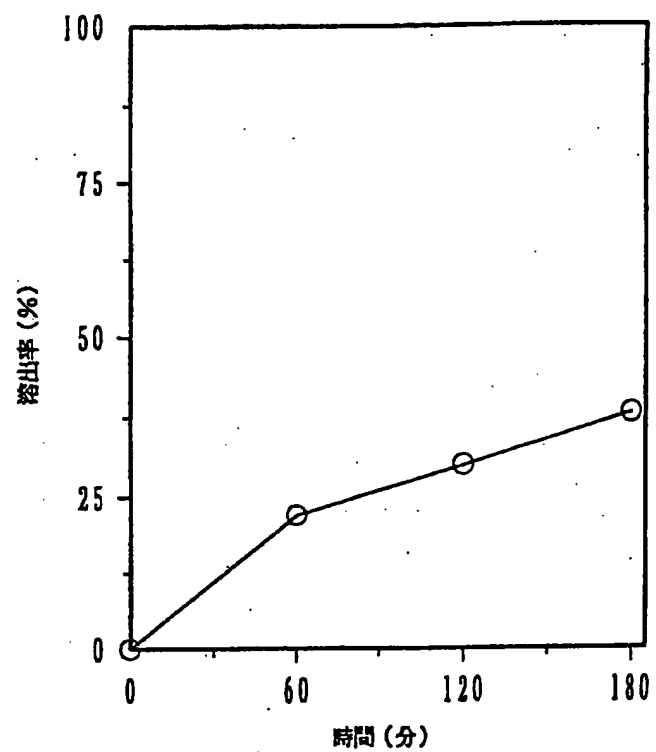


図 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01367

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/00, 9/20-9/22, A61J3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 62-145014 (Teijin Ltd.), June 29, 1987 (29. 06. 87), (Family: none)	1
A	WO, A1, 92/18106 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), October 29, 1992 (29. 10. 92) & EP, A, 580860	5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 29, 1994 (29. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

December 20, 1994 (20. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K9/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K9/00, 9/20-9/22, A61J3/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 62-145014 (帝人株式会社), 29. 6月. 1987 (29. 06. 87) (ファミリーなし)	1
A	WO, A1, 92/18106 (日本新薬株式会社), 29. 10月. 1992 (29. 10. 92) & EP, A, 580860	5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 11. 94

国際調査報告の発送日

20. 12. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

4 C 7 3 2 9